

Agonistas del receptor de GLP-1 y enfermedad cardiovascular: de la fisiopatología a la clínica

Glucagon like Peptide 1 agonists and cardiovascular disease

Paula Pérez Terns

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Unidad Coronaria, Sanatorio Dupuytren. CABA, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Septiembre de 2019
Aceptado después de revisión el 4 de Octubre de 2019

www.revistafac.org.ar

Paula Pérez Terns ha sido investigadora en estudios de los laboratorios Novo Nordisk, Astra Zeneca, es miembro del advisory board de Astra Zeneca, Boehringer, Novo Nordisk y fue disertante de Novo Nordisk, Astra Zeneca, Boehringer, Jansen y Novartis.

Palabras clave:

Péptido similar al glucagón tipo 1. Agonistas del receptor de GLP-1. Diabetes mellitus tipo 2. Riesgo cardiovascular.

Keywords:

Glucagon-like peptide 1. GLP-1 receptor agonists. Type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular risk.

INTRODUCCION

La prevalencia de diabetes está creciendo en el mundo, se estima que para 2045, 629 millones de personas tendrán diabetes, representando un incremento del 48% de la prevalencia de la enfermedad. Asimismo, la enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de muerte en estos pacientes ¹.

La diabetes es una enfermedad crónica compleja que requiere atención médica continua con estrategias de reducción de riesgos multifactoriales más allá del control glucémico ². En los últimos años, el grupo terapéutico denominado agonistas del receptor de GLP-1 (AR GLP-1), no solo han demostrado ser eficaces en el control de la glucemia, sino además han demostrado un efecto cardioprotector en este grupo de pacientes ^{3,4}.

RESUMEN

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se encuentra entre las incretinas más estudiadas. El GLP-1 endógeno y sus agonistas farmacológicos se caracterizan por presentar diversos efectos directos e indirectos, ampliamente estudiados, que podrían explicar esta reducción del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los agonistas del receptor (AR) de GLP-1 liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida demostraron beneficios sobre el pronóstico cardiovascular en los resultados de los estudios LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND Y PIONEER 6. Esta evidencia los ha posicionado en las guías internacionales como drogas antidiabéticas de elección en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular.

Glucagon like Peptide 1 agonists and cardiovascular disease

ABSTRACT

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is among the most studied incretins. Endogenous GLP-1 and its pharmacological agonists are characterized by presenting various direct and indirect effects, widely studied, which could explain this reduction in cardiovascular risk of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

GLP-1 receptor agonists (RA) liraglutide, semaglutide, albiglutide and dulaglutide demonstrated benefits on cardiovascular prognosis in the results of the LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND and PIONEER studies 6. This evidence has positioned them in international guidelines as antidiabetic drugs of choice in patients with T2DM and established cardiovascular disease or high cardiovascular risk.

El objetivo de este artículo es describir los mecanismos de acción de los AR GLP-1 que podrían explicar los resultados beneficiosos observados en los estudios de seguridad cardiovascular y sugerir cómo estas drogas podrían ser adoptadas por especialistas en cardiología para reducir los eventos cardiovasculares (CV) y la mortalidad en sus pacientes.

¿Qué es el GLP-1?

El GLP-1 es una hormona gastrointestinal que participa en la regulación del apetito, en el metabolismo de los carbohidratos, en la función pancreática y en funciones fisiológicas del sistema cardiovascular. El GLP-1 se une a su receptor en la célula beta pancreática y estimula la secreción de insulina de una manera glucosa-dependiente ⁵.

TABLA 1.
Farmacología de los AR GLP-1.

Fármaco	Estructura molecular	Vida media	T _{MÁX}	Dosis	Posología
Exenatida	Exendina-4	2,4 h	2,1 h	5 a 10 µg	2 veces al día, antes de las comidas
Lixisenatida	Exendina-4	2,7 a 4,3 h	1,25 a 2,25 h	10 a 20 µg	1 vez al día, antes de la comida principal
Liraglutida	GLP-1	11 a 15 h	9 a 12 h	0,6 a 1,8 mg	1 vez al día, independiente de las comidas
Exenatida LAR	Exendina-4	2,4 h	2 semanas	2 mg/semana	1 vez a la semana, independiente de las comidas
Albiglutida	GLP-1	6 a 8 días	72 a 96 h	30 a 50 mg	1 vez a la semana, independiente de las comidas
Dulaglutida	GLP-1	5 días	24 a 72 h	0,75 a 1,5 mg	1 vez a la semana, independiente de las comidas

Adaptada y modificada de Aylwin CG. *New Drugs for Treatment of Diabetes Mellitus*. Revista Médica Clínica Las Condes 2016; 27(2); 235-256; T_{MÁX}: tiempo hasta alcanzar la concentración máxima.

Los pacientes con DM2 tienen deficiencia y/o resistencia en la acción del GLP-1 nativo; por consiguiente, la acción farmacológica sobre las vías mediadas por incretinas (inhibiendo su degradación o empleando AR GLP-1) representa una alternativa de interés para el tratamiento de la DM2.

Fisiología y farmacología del GLP-1

Los AR GLP-1 actúan mediante la activación del receptor GLP-1 (R GLP-1), estimulan la liberación de insulina por las células beta pancreáticas e inhiben la secreción de glucagón en forma dependiente de la glucemia⁶. Consecuentemente, la terapia con AR GLP-1 tiene un menor riesgo de inducir hipoglucemia comparado con otros tratamientos hipoglucemiantes^{6,7}. Se describen los AR GLP-1 en la TABLA 1.

Además de sus acciones sobre el metabolismo de la glucosa, el GLP-1 parece asociarse con actividad citoprotectora sobre diversos tipos celulares, incluidos los miocardiocitos⁸.

La hiperglucemia activa vías comunes de inflamación local y sistémica, estrés oxidativo, proliferación y fibrosis tisular, como las principales causas de disfunción vascular y enfermedad CV en la diabetes⁹. Los estudios preclínicos han demostrado que los AR GLP-1 pueden tener un efecto directo en la prevención de la aterogénesis a través de la modulación de la inflamación vascular. Por otro lado, estas moléculas reducen la inflamación en diferentes órganos periféricos: indirectamente a través de la pérdida de peso o la mejoría en el control glucémico y, directamente, a través de unión a los R GLP-1 expresados en las células inmunes circulantes¹⁰. Esto se manifiesta clínicamente en

la disminución de marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva, ciertas citoquinas⁶, el péptido natriurético cerebral, los triglicéridos^{5,6}, los ácidos grasos libres⁶ y la albuminuria¹¹.

Asimismo, la activación de la vía del GLP-1 modula favorablemente los fenómenos de autofagia en el tejido adiposo perivascular, mejorando la disfunción endotelial asociada a la obesidad¹². Por otro lado, se demostró que los AR GLP-1 disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno, a través de la inducción de la expresión de genes antioxidantes, mejorando así la reactividad vascular y previniendo el envejecimiento celular¹³.

Se describe la expresión del R GLP-1 a nivel cardíaco (especial en las aurículas) y en los vasos sanguíneos⁵. Del mismo modo, el R GLP-1 también se expresa en el borde en cepillo del túbulo proximal renal, donde puede regular la reabsorción de Na⁺ a través de aumento de la expresión del intercambiador de Na⁺/H⁺ NHE3 fosforilado (FIGURA 1).¹⁴

Por otra parte, estas hormonas promueven un descenso de peso, probablemente como consecuencia de la supresión del apetito, secundaria a un retardo en el vaciamiento gástrico y a su acción sobre los centros del hambre y la saciedad a nivel del sistema nervioso central¹⁵.

El uso prolongado de los AR GLP-1 reduce los niveles de presión arterial sistólica; las hipótesis subyacentes abarcan desde la reducción del volumen extracelular y del péptido natriurético auricular hasta la restauración de la homeostasis del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶.

En consecuencia, el GLP-1 endógeno y sus agonistas farmacológicos se caracterizan por diversos efectos directos e indirectos que pueden optimizar el riesgo CV de los pacientes con DM2 (FIGURA 2)¹⁰.

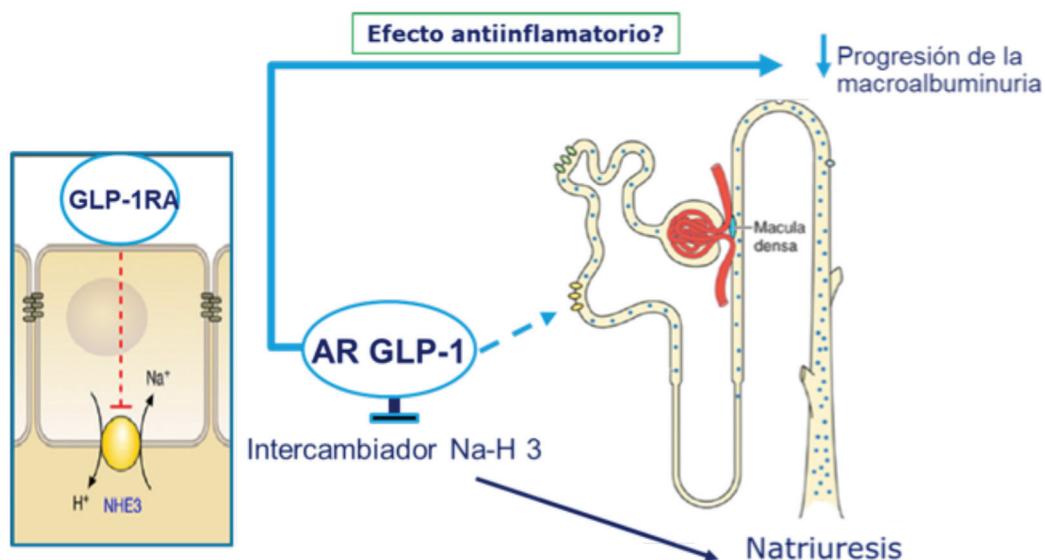


FIGURA 1.
Mecanismo renal del AR GLP-1
Adaptado de Lovshin et al. *Diabetes Care* 2017;40:1073–81

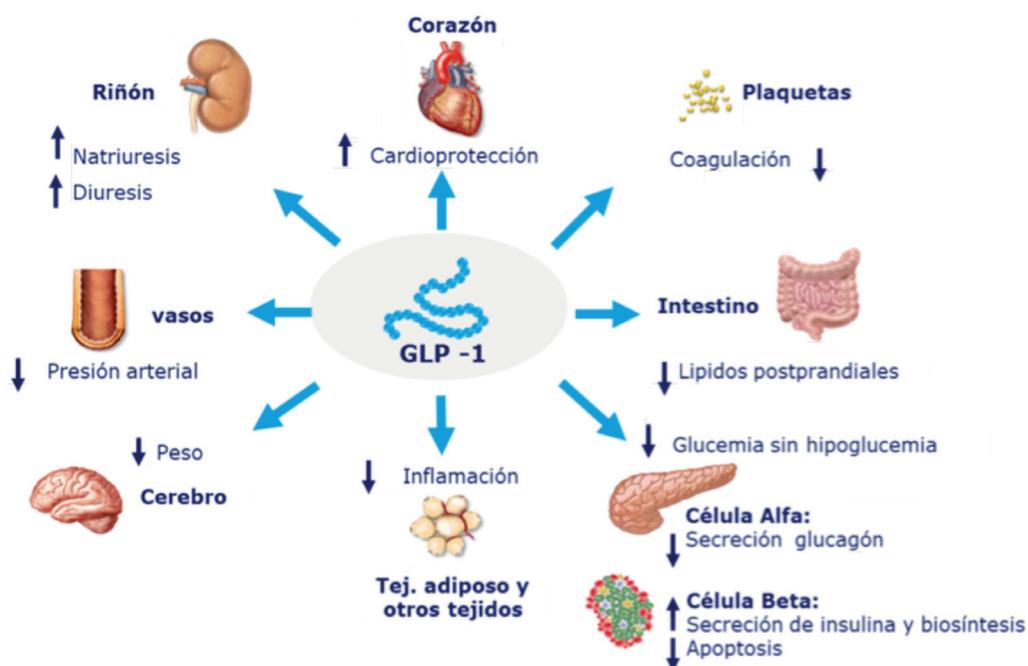


FIGURA 2.
Mecanismos directos e indirectos del GLP-1 sobre diferentes órganos.
Adaptado de Drucker DJ. *The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1*. *Cell Metab.* 2016; 24(1): 15-30

AR GLP-1 y riesgo CV

Dada la preocupación sobre la seguridad CV de las drogas antidiabéticas, las agencias regulatorias han solicitado que las nuevas drogas demuestren la seguridad CV en estudios prospectivos y aleatorizados, en población de alto riesgo CV a largo plazo. Con respecto a los estudios conducidos con AR GLP-1, han demostrado su “seguridad”, pero han ofrecido resultados variables en relación al efecto

beneficioso CV¹⁶. Se atribuyen estas variaciones a las diferencias en los diseños de los estudios y/o a las diferencias relacionadas con la estructura, tamaño y vida media de cada molécula¹¹. Vale destacar que liraglutida, semaglutida y dulaglutida no solamente se consideran fármacos seguros, sino que han mejorado el pronóstico CV en estudios clínicos^{3,4,17}. En el estudio LEADER, la terapia con liraglutida, en comparación con el placebo al agregar ambos a la

terapia estándar, redujo los eventos cardiovasculares mayores (MACE) primarios (infarto de miocardio [IAM] no fatal, accidentes cerebrovasculares [ACV] no fatal y muerte CV) en 13 % (*hazard ratio* [HR]: 0,87; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,78-0,97; $p = 0,01$) y la mortalidad por todas las causas en un 22% (HR: 0,78; IC 95 %: 0,66-0,93; $p = 0,007$)³. De igual forma, en el estudio SUSTAIN-6, semaglutida vs placebo, ambos agregados al tratamiento estándar, demostró una reducción del 26% en la ocurrencia del primer MACE (HR: 0,74; IC 95% 0,58-0,95; $p = 0,02$)⁴. En un estudio con menor periodo de seguimiento y menor cantidad de pacientes (PIONEER 6), se observaron resultados similares con semaglutida oral ((HR: 0,79; IC 95%: 0,57-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,17$ para superioridad)¹⁸. Recientemente en el estudio REWIND que comparó dulaglutida vs placebo, ambos agregados a la terapia estándar, se demostró una reducción del MACE primario de 14% (HR 0,88; IC 95%:0,79–0,99; $p=0,026$). Asimismo, lixisenatida y exenatida en sus correspondientes estudios ELIXA y EXCEL demostraron seguridad CV, pero no así superioridad en la reducción del riesgo de MACE^{19,20}.

A raíz de estos beneficios hallados, las recientes guías de tratamiento de la diabetes recomiendan a los AR GLP-1 (liraglutida, semaglutida y dulaglutida) como agentes de elección para agregar a la terapia inicial de los pacientes con DM2 en presencia de enfermedad CV y/o renal establecida²¹.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de un pronóstico CV adverso, así como una mayor probabilidad de mortalidad de causa CV. La indicación de tratamientos basados en la evidencia, como los AR GLP-1 con beneficio cardiovascular probado representan una estrategia útil para optimizar los resultados en esta creciente población de pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento al equipo de Agencia Médica, por su colaboración en la preparación y edición del manuscrito, y declaran que el apoyo editorial fue financiado por Novo Nordisk A/S.

BIBLIOGRAFIA

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019; 41(Suppl. 1):S1-S204
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4):311-22
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-1844.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8(12): 728-742
- Deedwania P, Acharya T. Cardiovascular Protection with Anti-hyperglycemic Agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019; 19:249-257
- Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15: 77-83
- Ravassa S, Zudaire A, Díez J. Péptido similar al glucagón tipo 1 y supervivencia de la célula cardíaca. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(9): 561-569
- Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab*. 2013; 17: 20-33.
- Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016; 24(1): 15-30.
- Von Scholten BJ, Lajer M, Goetze JP, Persson F, et al. Time course and mechanisms of the anti-hypertensive and renal effects of liraglutide treatment. *Diabet Med*. 2015; 32(3):343-52.
- Costantino S, Paneni F. GLP-1-based therapies to boost autophagy in cardiometabolic patients: From experimental evidence to clinical trials. *Vascular Pharmacology* 2019; 115: 64-68.
- Khat DZ, Husain M. Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep* 2018; 18(7):45.
- Lovshin JA, Rajasekaran H, Lytvyn Y, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Stimulates Distal Tubular Natriuresis and Increases in Circulating SDF-1 α -67 in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(8): 1073-1081.
- Bunck MC, Corner A, Eliasson B, et al. Effects of exenatide on measures of beta-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2041-7.
- Bajaj HS, Zinman B. Glucose Lowering Strategies for Cardiac Benefits: Pathophysiological Mechanisms. *Physiology (Bethesda)*. 2018; 33(3):197-210
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(1): 42-49.
- Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(3):499-508.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247-57.
- Mentz RJ, Bethel MA, Gustavson S, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXCEL). *Am Heart J*. 2017; 187: 1-9.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019. pii: ehz486. [Epub ahead of print]